

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre MOREAU

Né le 7 Août 1912 à Fontenay-sous-Bois (Seine)

La Thérapeutique de l'Histamine dans les Topo-Algies du Cancer

Président : TANON, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre MOREAU

Né le 7 Août 1912 à Fontenay-sous-Bois (Seine)

La Thérapeutique de l'Histamine dans les Topo-Algies du Cancer

Président : TANON, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE,
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

VI. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. ..	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

auxquels je dois tout.

A MA FIANCEE

en gage d'affection sincère.

A Monsieur le Professeur HENRI ROUVIERE

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

En remerciement de la constante bienveillance qu'il nous a toujours montrée.

Et en témoignage de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

**Directeur de l'Institut d'Hygiène
de la Faculté de Médecine de Paris**

Membre de l'Académie de Médecine

**Conseiller Technique Sanitaire
au Ministère de la Santé Publique**

**Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police**

Officier de la Légion d'Honneur

*qui a bien voulu nous faire le très grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur Paul CARNOT

Monsieur le Professeur CLERC

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Monsieur le Professeur SEZARY

Monsieur le Professeur Bernard CUNEO

Monsieur le Professeur OMBREDANNE

Monsieur le Docteur Edmond LESNE

Monsieur le Docteur Félix RAMOND

Monsieur le Docteur BRECHOT

Monsieur le Docteur LEMELAND

A MES MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-MICHEL

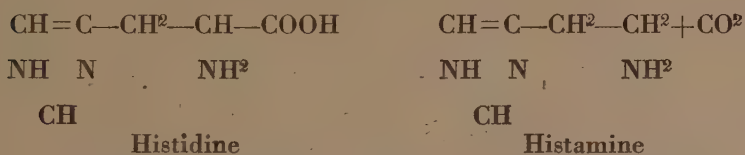
Docteur Jacques RECAMIER

Docteur Carle RÖDERER

Docteur RUBENS-DUVAL

L'histamine fut mise en évidence en 1909 par Dale et Barger dans l'ergot, forme sclérotique d'un champignon : *claviceps purpurea*. L'ergot se développe dans les années humides sur les graminées et principalement le seigle, d'où son nom : ergot de seigle, variété officinale utilisée.

Dans la constitution de l'ergot, l'histamine se classe parmi les bases aminées. C'est un acide aminé à noyau imidazol : la B imidazol-éthylamine, composé fort voisin d'un autre acide aminé pareillement utilisé en thérapeutique, mais d'autre façon et de propriétés différentes : l'histidine. Chimiquement, l'histamine dérive de l'histidine par décarboxylation lente, c'est-à-dire perte du radical COO. Cette dernière, très répandue dans la nature — elle constituerait plus de 10 pour cent de l'hémoglobine du sang — est produite par hydrolyse de nombreuses matières albuminoïdes, c'est-à-dire de bien des matières alimentaires. La formule chimique de l'histamine dérive de celle de l'histidine :



Cette décarboxylation, par le moyen de quoi se forme l'histamine demande, dans l'organisme, des conditions biologiques et chimiques strictement indispensables :

a) Décarboxylation microbienne sous l'influence de différentes bactéries, en présence de glucides et de peptones :

Bacillus aminophyllus;

— *coli*;

et tous les microbes de la putréfaction, hôtes habituels de l'intestin.

b) Cette décarboxylation ne peut se produire qu'en milieu strictement acide.

Ces principales conditions se trouvent réalisées dans l'intestin seulement. C'est lui qui, dans l'organisme humain, est le grand générateur d'histamine. En nulle autre partie du corps l'histidine ne trouve une cause de transformation en histamine à moins que l'acidose des tissus ambiants soit réalisée du fait d'un processus pathologique quelconque.

L'histamine n'existe qu'en quantité infinitésimale dans les tissu frais, d'animaux sains, ou de certains végétaux supérieurs — dans la proportion quelque 1/10 de milligr.

Peut-être serait-elle la cause de propriétés thérapeutiques de certains extraits d'organes, de tissus? (Delherm-Gajdos).

Sa synthèse chimique fut réalisée vers 1911 par Windaus et Vogt.

Son élimination se fait par le tube digestif et le rein partiellement.

L'action pharmacodynamique de l'histamine est surtout marquée sur les fibres musculaires lisses; cette substance provoque l'hypotension chez les carnivores et l'hypertension chez les herbivores, donnant lieu ainsi à ce que l'on appelle le « paradoxe de l'ergot » (Hazard).

Sur les capillaires, l'histamine donne lieu à l'hypotension par dilatation de leur paroi qui se trouve, de ce fait, perméable aux cellules du courant sanguin. La diminution de la pression artérielle peu durable, s'accuse sur un temps variant de 20' à 40'.

La fibre musculaire utérine, que l'organe soit gravide ou non, se trouve excitée dans sa contraction. Cette ac-

tion qui peut être assez faible prise en elle-même, venant s'ajouter à celle des autres bases aminées et des alcaloïdes de l'ergot, donne à cette médication sa valeur bien connue d'excitation intense allant jusqu'à la contracture tétanisante, lors de son emploi obstétrical et gynécologique.

Sur les bronches, action constrictive peu marquée.

Sur l'estomac, action constrictive aidant le travail de la digestion.

Sur l'intestin, même action facilitante du péristaltisme du transit.

D'autre part, propriété fort importante et grandement utilisée, l'histamine est un excitant de toutes les sécrétions à un degré plus ou moins fort, de la sécrétion gastrique surtout. Elle provoque (travail du Professeur P. Carnot et du D^r M. Libert en 1922) une augmentation de la sécrétion gastrique en acide chlorhydrique libre utilisée au point de vue diagnostic dans l'épreuve gastrique à l'histamine.

L'histamine, par voie intra-veineuse, provoque une action brutale et rapide. Le choc histaminique entraîne rapidement un état de collapsus avec hypotension considérable, leucopénie, raréfaction des polynucléaires et la mort. Pour certains auteurs même, la colloïdothérapie, par injection intra-veineuse de métaux colloïdaux : sels d'or, d'argent :

sel organique = protéinate {
sel minéral = azotate { libérerait, par irritation

de l'endo-veine, de l'histamine. D'où cette conclusion : que le choc thérapeutique provoqué par la rupture de l'équilibre colloïdal du plasma et des humeurs, était dû, non aux produits injectés, mais à la libération histaminique (Zerling, J. Tinel, G. Ungar). Pour ces mêmes auteurs aussi, le choc anaphylactique, injection à l'animal d'une petite dose d'un poison auquel il est déjà « préparé », serait dû à une même libération d'histamine. Ce

qu'ils fournissent à l'appui de cette conception est que les animaux d'expérience peu sensibles au choc histaminique, tels les rongeurs (souris, rats), le sont également peu aux injections anaphylactiques.

Mais c'est l'action locale cutanée de l'histamine qui, au point de vue thérapeutique anti-dolorigène est la plus intéressante. La façon la plus simple de faire pénétrer l'histamine dans les tissus, est l'application d'une solution alcoolique de bi-chlorhydrate d'histamine à 0 gr. 002 par CC sur la peau après légère friction. Pour faciliter l'absorption, on peut aussi opérer de fines scarifications du derme après une soigneuse antisepsie de la région.

L'ionisation histaminique, mode d'application peut-être plus séduisant mais d'une pratique bien moins aisée, offre certainement dans toutes les arthralgies, myalgies, névralgies, une des meilleures solutions du problème de la douleur. Par contre, c'est l'injection intradermique que nous emploierons le plus souvent dans les topoalgies du cancer. Elle est simple et facile à pratiquer. La technique en est décrite dans tous les manuels.

Qu'il nous suffise de rappeler la nécessité d'avoir une seringue assez forte (genre seringue de Barthélémy) munie d'un aiguille courte (1 à 2 cm.) et fine (d'un diamètre de 3/10 à 4/10 de mm.). Il faudra l'enfoncer sous le derme, à une profondeur maxima de 1 mm. sur une longueur de 5 mm. environ. Chaque papule intradermique obtenue ainsi, contiendra en moyenne de 0 cc. 1 à 1/20 de cc. d'une solution isotonique dosée à 0 gr. 0005 de bichlorhydrate d'histamine par CC. On pratique des injections multiples, espacées de 1 cm. à 3 cm. sur l'étendue totale de la région sensible. Lorsque l'on veut rechercher une action plus forte, limiter une zone de douleur, ces injections seront groupées d'avantage : en nid, en couronne, par exemple.

Quelques secondes après l'injection (de 15" à 30") on

observe à son niveau et dans son immédiat entourage la classique triade de Lewis :

- Réaction œdémateuse urticarienne et élévation de la température locale;
- auréole rouge de 3 mm. à 7 mm.;
- Prurit immédiat,

précédant aussitôt l'analgésie de la partie douloureuse.

Quelquefois (mais le plus souvent il n'y en a pas), réactions générales se manifestant par : une congestion de la face, quelques bouffées de chaleur, légère céphalée, disparaissant spontanément et définitivement en quelques minutes. C'est pour cette raison qu'il sera toujours prudent chez les malades, et plus particulièrement chez les cancéreux, de faire allonger les patients, de leur ordonner un repos d'un quart d'heure à vingt minutes environ.

Cette réaction cutanée varie dans ses manifestations et son intensité suivant les individus. C'est ainsi qu'on peut la voir, plus intense chez les blonds que chez les bruns; chez les adolescents que chez les gens âgés.

Les parties du corps les moins exposées à la lumière y semblent plus sensibles.

La réaction sera toujours plus faible aux extrémités des membres, et d'autant plus encore, que le membre se trouvera, de quelque façon que ce soit, surélevé.

Différence sensible enfin, que l'épiderme soit adipeux et alors vive réaction, ou qu'il soit sec et alors, réaction éteinte.

Cette triade réactionnelle n'a pas une durée dépassant celle d'une demi-heure, à peu près.

La rougeur locale serait due à la réaction directe, *in situ*, des capillaires du plexus artério-veineux sous-dermique, entourant chaque papille. La réaction érythémateuse, l'auréole rouge marquerait la réponse nerveuse. L'œdème papillaire s'expliquerait par l'augmentation de la perméabilité viscérale des capillaires.

Mais, a-t-on souvent fait remarquer, cette réaction locale présentant tout bonnement la plupart des signes de l'inflammation, elle se retrouve toutes les fois qu'il y aura des causes diverses d'irritation cutanée : le simple frottement, la friction, le massage et toutes ses techniques : effleurage, auouchement, pincement, etc..., donnent des signes réactionnels tout semblables à ceux de l'histamine.

L'application d'agents chimiques : teinture d'iode, éther, chloroforme, cataplasmes, sinapismes, donne aussi des réactions histaminiques.

La thérapeutique hydrominérale, la balnéothérapie, affusions et douches hypothermales ou hyperthermales qui, déjà, au temps de la civilisation raffiné gallo-romaine étaient de rigueur, font naître aussi des « apparences histaminiques ». Puis alors, les modernes mais onéreux traitements de l'électrothérapie : diathermie, ondes courtes, infra-rouges, que cherchent-ils à obtenir, sinon la réaction bienfaisante donnée par l'histaminothérapie ?

De là à conclure : ces différents procédés d'irritation de la peau, ces applications variées d'agents physiques et chimiques, ne recherchaient que la production d'histamine, n'étaient anti-algiques qu'à la faveur de cette genèse d'une substance histaminique. D'où aussi la naissance de la théorie des fibres histaminogènes des tissus, comme il existerait des fibres nerveuses adrénalinogènes, antagonistes chimiques directes de l'histamine. Et c'est en 1931 qu'un médecin hongrois, D. Deutsch, a le premier soutenu l'hypothèse que les divers procédés physico-chimiques d'irriter l'épiderme agiraient sur la douleur par la libération d'histamine au sein des téguments.

La sensibilité au chaud, au froid, à toute cause externe agissant sur les corpuscules tactiles est entièrement intacte dans la zone analgésiée. Ce n'est pas une action comparable à l'anesthésie par la novocaïne par exemple, où tout est mort : ici seule la douleur est morte.

Dans une première observation où nous avons employé cette thérapeutique anti-dolorigène, il s'agissait d'un malade M. Henri F..., âgé de 54 ans, entré dans le service le vendredi 28 octobre 1938. Les premiers symptômes de la maladie remontaient à un an environ, aux vacances 37. A cette époque, aussitôt après les repas, les aliments étaient violemment rejetés au milieu d'efforts de vomissements. Cette intolérance — intermittente — ne se produisait pas pour chaque repas. D'autre part, gêne légère à la déglutition et quelques douleurs, brûlures rétro-sternales, conduisaient cependant le malade souventes fois à l'insomnie. Par la suite, les vomissements de plus en plus rapprochés se font de plus en plus pénibles.

En janvier 1937, premier examen radioscopique demeuré négatif. En mai 1938 (Hôpital Saint-Antoine) radioscopie et graphie négatives encore. Mais entre temps, amaigrissement intense... de 35 kilos. En août 1938, le malade, sur avis médical, décide de se faire hospitaliser à Lariboisière où il reste 36 jours. Là, le Dr B... lui fait une gastrostomie pour « sténose œsophagienne du tiers inférieur de l'œsophage, vraisemblablement épithéliomateuse » indique le mode opératoire. Les soins que nécessite son état, le font alors admettre à Saint-Michel où nous le voyons pour la première fois. L'examen radiologique pratiqué nous donne les indications suivantes : « Après ingestion de bouillie assez claire, sténose œsophagienne basse surmontée d'une petite dilatation. Elle occupe les quatre à cinq derniers centimètres de l'œsophage thoracique. Son aspect est irrégulier, sans qu'on puisse tirer de ces irrégularités un élément de certitude, car elles pourraient être dues à une stase alimentaire. Il semble bien cependant, qu'il s'agisse d'un néoplasme œsophagien. » Actuellement, nous sommes en présence d'un malade extrêmement maigre, au teint jaune paille, souffrant intensément de douleurs

localisées dans la région cervico-brachiale du côté gauche, sans qu'il paraisse y avoir à ce niveau hyperesthésie ou contracture. Comme thérapeutique anti-néoplasique il reçoit à l'hôpital les Gloxines appropriées. Primitivement mis à la dose de 0 gr. 01 puis 0 gr. 02 jusqu'à 0,05 de chlorhydrate de morphine, cette médication sédative s'avère vite insuffisante. C'est alors que nous avons recours aux injections II-D de bichlorhydrate d'histamine dosé à 0,0005 par lcc. à la moyenne de une ampoule tous les deux jours. Nous faisons les injections de telle sorte que chaque papule dermique soit située en face de la région d'émergence probable du nerf rachidien correspondant : région cervicale et dorsale inter-scapulo-vertébrale gauche. La première injection est faite le 17 novembre 1938. Au bout de sept injections (deux semaines à peu près), les douleurs ont disparu, nous n'avons constaté aucune réaction générale, la pression artérielle n'ayant, en aucune façon, varié. Une seule dose de morphine quotidienne devient suffisante et peut-être est-ce déjà plus l'habitude que la nécessité.

Ainsi, cette douleur viscérale, ayant son siège réel au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, peu sensible en cet endroit, avait reporté toute son acuité au niveau des plexus cervico-brachiaux. Cette douleur à distance, la douleur reportée (*referred pain* des Anglais) se propage pour les organes thoraciques ici en cause, par les ganglions sympathiques thoraciques et trois ganglions cervicaux. De fines dissections anatomo-physiologiques ont montré qu'à chaque segment métamérique un rami-com-municantes unit le système sympathique au système cérébro-spinal, en gagnant le névraxe par le moyen des racines rachidiennes postérieures. Chaque lésion viscérale a pour résultat une sensibilisation des ganglions rachidiens du segment médullaire auquel se trouve lié l'organe en cause par les voies sympathiques. La moindre excitation recueillie par la région dermo-épidermique sen-

sibilisée — le dermatome — serait anormalement douloureuse du fait même de cette sensibilisation. Head, Mackensie, Campbell, Brissaud ont précisé la topographie de ces dermatomes, de ces métamères cutanés au niveau desquels la douleur du viscère malade se fera sentir. Une algie de l'une de ces zones cutanées spéciales permettra d'attirer notre attention sur l'organe correspondant — surtout si, à cette zone ainsi définie, existe le réflexe viscéro-sensitif : de l'hyperesthésie cutanée, ou le réflexe viscéro-moteur : de la contracture musculaire.

Très justement, on a pu classer les zones cutanées sensibles correspondant aux diverses parties du corps :

— La région du médiastin a sa zone cutanée sensible s'étendant de C³ à C⁷;

— La région du thorax s'étend de C⁷ à D⁴;

— La région gastrique s'étend de D⁵ à D⁹;

— Le cardia aurait une correspondance précise à D⁵, D⁶.

Pour la région de l'hypocondre droit, zone cutanée sensible s'étendant de D⁶ à D⁹.

Pour la région intestinale, zone cutanée sensible de D⁹ à D¹²;

Pour la région appendiculo-cœcale, zone cutanée sensible de D¹² à L¹;

Pour la région rectale, zone cutanée sensible de L¹ à S⁵;

Pour la région utéro-ovarienne, zone cutanée sensible de L¹ à S⁵.

(Prof. R. Turpin.)

La projection métamérique des viscéralgies est pour beaucoup dans l'explication donnée aux résultats de tous les agents physiques et chimiques amenant une révulsion. Et, au nombre de ceux-ci, on a vu plus haut que l'on pouvait compter l'histamine. Cette action analgésique sur « le dermatome », sur le territoire dermique dépendant du même segment médullaire que le viscère malade, nous

a toujours donné, outre la sédation de la douleur superficielle, souvent l'atténuation, mais quelquefois seulement la sédation de la douleur profonde; parce que interrompre la communication au relai cutané, c'est interrompre la conduction, entraver tout son mécanisme. (Travaux de Siccard; Méthodes antalgiques locales de Lemaire, Louvain employant les anesthésiques locaux.)

La seconde observation est celle d'une malade, M^{me} Céline R..., âgée de 70 ans, qui se fait hospitaliser à Saint-Michel pour néoplasme du rectum. Une première atteinte cancéreuse avait nécessité, il y a vingt ans, l'ablation large de la glande mammaire droite (et sans récurrence locale actuelle).

Venue à la consultation de chirurgie, le toucher rectal, très douloureux, montra une tumeur inopérable, bas située, assez bourgeonnante, saignante, avec induration de toute la paroi rectale postérieure; envahissement bi-latéral des ganglions inguinaux.

Depuis cinq à six mois, la malade se plaignait de pesanteur rectale, d'épreintes, de douleurs à type de constriction à la défécation. Et, à chaque garde-robe, émission de sang enrobant les matières. Peu à peu les suintements ichoreux et fétides devinrent continuels, se produisant avec accentuation lors de la marche.

Le 8 novembre 1938, anus iliaque gauche que l'on commence d'ouvrir au cautère électrique deux jours plus tard. La séparation complète de l'anus s'étale progressivement sur une semaine. Le 2 décembre 1938, radium-puncture sous anesthésie générale à l'éther : pose de 13 aiguilles de 1 mmgr. 33 de Ra chacune, détruisant 10 microcuries par heure, sous une filtration de 5/10 de mm. de Pt, en couronne extérieure autour de l'anus, et implantées dans la tumeur. Puis, par voie rectale, deux tubes de 6 mmgr. 66 de Ra élément., détruisant 50 microcuries par heure — sous une filtration de 20/10 demm. de Pt, entourés d'une feuille d'AL et d'un tube de caout-

chouc. Ce tampon anal, profond, est maintenu par des moyens externes, et séparé de la cloison recto-vaginale par une épaisseur de gaze. Six jours plus tard, 6 aiguilles sont enlevées, et, dix jours après, le reste est retiré. Soins locaux de propreté. Mais les topoalgies en ceinture, ayant leur point de départ dans la zone cancéreuse et métastatique rectale, s'accroissent de jour en jour. Ce sont des « brûlures » que la malade ressent dans la région lombaire et sacrée. La thérapeutique histaminique est aussitôt instituée. Les papules dermiques sont faites tout le long de la crête sacrée à 2 ou 3 cm. de distance chaque, et en suivant le dessin des crêtes iliaques. Injection de 1 cc. à la dose habituelle, tous les deux jours, durant trois semaines. La malade, au bout de ce temps, se dit grandement soulagée, et se contente pendant son séjour à l'hôpital de cette seule thérapeutique sédative.

Ici, la douleur profonde — viscérale pelvienne — a sa répercussion métamérique cutanée au bas de la colonne lombaire et au sacrum. Et certainement la propagation des stimuli dolorifiques internes, suit-elle alors, pour la plus grande part, la voie du nerf pré-sacré, pour donner un dermatome lombo-sacré.

Dans une troisième observation, nous relaterons l'histoire d'une femme de 50 ans, M^{me} Augusta C..., entrée dans le service le 24 novembre 1938 pour une tumeur située dans le quadrant supéro-externe du sein gauche. Cette grosseur au mamelon dure depuis environ cinq mois. Et ce sont des douleurs axillaires, que ne calme aucune médication, qui la décident à se faire opérer. Lorsque nous la voyons, la tumeur a déjà envahi les trois quarts du sein. Tous les tissus superficiels sont pris et le mamelon se trouve rétracté, semblant ainsi relié aux plans profonds. Nous sommes en présence d'une tumeur bosselée, assez dure, mal limitée, envahissante. Indolore spontanément et à la pression. La mobilité sur les plans profonds n'est plus possible. Les muscles pectoraux sont

pris. Les ganglions axillaires envahis des deux côtés. Il ne semble pas y avoir de ganglions sus-claviculaires.

L'intervention, décidée, se fait sous anesthésie générale. Ablation large du sein gauche, curettage axillaire du même côté. Pas de sympathectomie péri-artérielle. La malade se rétablit vivement, mais accuse toujours des douleurs région médio-sternale : sensation de striction, d'oppression. La généralisation métastatique pré-opératoire constatée, continue les algies, malgré l'opération de propreté entreprise. On institue l'histaminothérapie tout le long du sternum en une double série de papules disposées non symétriquement. Injection de deux ampoules aux doses usuelles, tous les trois jours.

Quinze jours de traitement furent nécessaires à la malade pour accuser un mieux-être. Nous lui conseillons, lors du départ, de continuer chez elle, — à raison d'une série de 12 injections par mois, avec un repos de quinze jours entre chaque série. Revenue quelques mois après, cette malade ne se plaignait plus de douleurs et avait cessé toute thérapeutique sédative.

Dans cette autre relation, il s'agit encore d'une femme, M^{me} Jeanne A..., âgée de 61 ans, qui avait subi en mars 1931 l'ablation du sein droit, à l'hôpital de la Salpêtrière, par le professeur A. G..., sous anesthésie au rectarol. En mai 1938, elle avait eu neuf séances de radiothérapie d'une durée de 50' chacune, dirigées sur la région cervico-dorsale et axillaire. Lorsqu'elle se fit hospitaliser à Saint-Michel pour y subir des soins complémentaires, elle présentait : dans le creux axillaire gauche, un seul ganglion gros — peu douloureux à la palpation, récurrence néoplasique vraisemblable. Et très légère micropolyadénite, creux axillaire droit. Mais, ce qui attire surtout l'attention, ce sont des irradiations douloureuses s'étendant tout le long de la face externe du bras droit et remontant en éventail, le long du trapèze droit : il semble que l'on se trouve là en présence d'un syndrome léger d'atteinte ner-

veuse, dû vraisemblablement à des métastases néoplasiques cervico-vertébrales. La radiographie pratiquée lors de son entrée, le 27 mars 1939, a donné la réponse suivante : « Très forte déformation de C⁵ aplatie et partiellement énucléée ;

« Lésions mal définies de C² et C³ dont les corps ne se distinguent pas l'un de l'autre.

« Il paraît bien s'agir d'une métastase. »

La thérapeutique anti-néoplasique était donnée par l'hôpital : Gloxines, 224 *per Os* et en injections I.D., mais le traitement sédatif employé : Sédol, puis Broméine, est demeuré sans effet.

Dès l'hospitalisation, nous avons institué le traitement histaminique : injections intra-dermiques localisées remontant assez haut sur la nuque, s'étendant jusqu'au coude. Et, cette fois, sans aucune recherche de projection nerveuse, mais avec simple accentuation aux endroits semblant être des foyers douloureux. Injections tous les deux jours, bien supportées de la malade qui n'accusa nul phénomène d'accoutumance. L'action histaminique fut prolongée durant quatre semaines. La malade quitta le service, apparemment guérie de sa plexalgie cervico-brachiale. On lui conseilla en outre, par mesure préventive, de refaire tous les deux mois une série d'injections pour entretenir toujours valable cette « vaccination locale contre la douleur ».

Tout récemment encore, une malade se présentait à la consultation de chirurgie, se plaignant de douleurs, siégeant au niveau de la cicatrice opératoire. Elle avait subi, quelques mois plus tôt, l'ablation du sein droit pour néoplasme. Ablation large de la glande ; curettage axillaire et sus-claviculaire ; sympathectomie péri-axillaire. L'examen de la cicatrice montra à ce niveau une recrudescence de bourgeons néoplasiques matasiasiques : petit nodules durs, bien limités, intriqués dans la sclérose cicatricielle, non douloureux à la pression mais étant, spontanément,

le siège de pesanteurs, d'élancements, de striction, — somme toute, une symptomatologie de la douleur assez semblable à celle que donnent les moignons d'amputation mais d'étiologie parfaitement claire; alors que celle des moignons d'amputation est toujours bien indécise.

On lui conseilla l'histaminothérapie, dose de une injection de 1 cc. tous les trois jours. Les papules urticariennes devaient être disposées en quinconce, de chaque côté de la cicatrice opératoire, à 2 cm. de distance l'une de l'autre. Revenue se montrer quelque temps plus tard, les douleurs avaient complètement cessé; l'état euphorique de la malade s'accroissait journellement.

Ici, le résultat obtenu permettrait de croire à une action directe, analgésiante, sur la métastase néoplasique douloureuse. Malheureusement, de semblables constatations ne sont pas nombreuses : elles ne peuvent nous donner le droit à une conclusion ferme. Ce dont on peut être sûr, c'est que l'arc viscéro-réflexe sensitif de la douleur se trouve aussi nettement et plus avantageusement interrompu, par l'injection histaminique que par l'infiltration cocaïnique ou novocaïnique.

En conclusion : l'injection intradermique du sel de bichlorhydrate d'histamine (dose de 0 mmgr. 5 par cc.), injection rendue complètement indolore, le plus souvent, par isotonie.

— Injection sans retentissement général sur l'organisme. Jamais, dans les cas cités, la T-A ne fut influencée.

— Sel dont l'emploi peut être prolongé sans danger : aucune répercussion cardiaque, aucune atteinte des émonctoires, voie d'élimination naturelle du produit.

— Enfin, injection facile et peu onéreuse.

Cette médication, disons-nous, est appelée, de plus en plus, dans les Topoalgies du cancer, à remplacer l'emploi de la morphine. Souvent médication adjuvante de celle-ci, elle peut la faire reculer : le malade, autant affaibli par l'influence déprimante de l'opium — centrale et viscérale — que par la cachexie néoplasique, y gagnera une survie meilleure parce que sans douleur. Avec elle, on ne rencontre pas les multiples inconvénients de la médication opiacée morphinique. Pas du dangereux phénomène de l'accoutumance : le sujet ainsi traité ne souffrira pas autant de l'abstinence, — que l'on est toujours obligé forcément de lui imposer, — que de son mal qu'il lui arrivera d'oublier. Si l'histamine ne crée pas les états fallacieux et trompeurs des paradis artificiels, du moins n'expose-t-elle pas les malheureux qui y sont contraints à la double cachexie néoplasique et morphinique. Et peut-être, plus tard, en viendrons-nous à pratiquer, au siège même du mal, des injections profondes d'histamine pure ou diluée (sérum physiologique). Ces pratiques ne seraient pas nouvelles : la thérapeutique des algies rhumatismales, sciaticques, névrites et autres, y recourt depuis longtemps.

L'histamine n'offre en tout cas, actuellement, lorsque son emploi se limite aux topoalgies, — répercussion superficielle de maux profonds le plus souvent incurables, — que des avantages et pas d'inconvénients.

Vu le Doyen :
TIFFENEAU,

Vu le Président de thèse :
TANON

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

